

BEST AVAILABLE COPY

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

24.05.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 5月23日
Date of Application:

REC'D 08 JUL 2004

WIPO

PCT

出願番号 特願2003-146646
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP2003-146646]

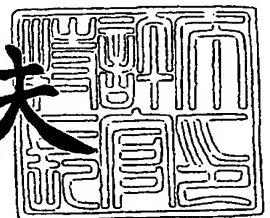
出願人 久光製薬株式会社
Applicant(s):

**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 6月21日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2004-3054497

【書類名】 特許願

【整理番号】 1000

【提出日】 平成15年 5月23日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 9/06

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内

【氏名】 池末 厚俊

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市観音台一丁目25番11号 久光製薬株式会社筑波研究所内

【氏名】 吉武 和久

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内

【氏名】 新 健治

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内

【氏名】 池末 公一

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内

【氏名】 境 美智順

【特許出願人】

【識別番号】 000160522

【氏名又は名称】 久光製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100088155

【弁理士】

【氏名又は名称】 長谷川 芳樹

【選任した代理人】

【識別番号】 100107191

【弁理士】

【氏名又は名称】 長濱 範明

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 014708

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 非ステロイド系消炎鎮痛剤含有外用経皮製剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 非ステロイド系消炎鎮痛剤と、没食子酸アルキルエステルと、分岐鎖状低級アルキル基を有するフェノール性ラジカルスカベンジャーとを含有することを特徴とする外用経皮製剤。

【請求項 2】 前記ラジカルスカベンジャーが、*tert*-ブチルヒドロキシアニソール、*tert*-ブチルヒドロキシトルエンおよびチモールからなる群から選択される少なくとも一つであることを特徴とする請求項 1 に記載の外用経皮製剤。

【請求項 3】 前記没食子酸アルキルエステルが没食子酸プロピルエステルであることを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の外用経皮製剤。

【請求項 4】 前記非ステロイド系消炎鎮痛剤が、ケトプロフェン、チアプロフェン酸、スプロフェン、トルメチン、カルプロフェン、ペノキサプロフェン、ピロキシカム、ベンジダミン、ナプロキセン、ジクロフェナク、イブプロフェン、ジフルニサルおよびアザプロパゾンからなる群から選択される少なくとも一つであることを特徴とする請求項 1～3 のうちのいずれか一項に記載の外用経皮製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有する外用経皮製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

ケトプロフェン等の非ステロイド系消炎鎮痛剤は優れた抗炎症作用および鎮痛作用を有するため、湿布剤またはプラスター剤といった貼付剤、ゲル剤、クリーム剤、軟膏剤、リニメント剤のような各種形態の外用経皮製剤に薬効成分として配合されている。

【0003】

一方、ケトプロフェン等の非ステロイド系消炎鎮痛剤は光に対して比較的不安定であることが知られており、特開昭60-155111号公報（特許文献1）においては、ケトプロフェンを含有する外用経皮製剤にp-アミノ安息香酸誘導体、桂皮酸誘導体、ベンゾフェノン誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物等の紫外線吸収剤を配合することにより安定化することが開示されており、更にアスコルビン酸ステアリン酸エステル、アスコルビン酸ナトリウム、トコフェロール、ノルジヒドログアヤレチン酸、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、tert-ブチルヒドロキノン没食子酸エステル、1-オキソ-3-メチル-4-イソプロピルベンゼン等の抗酸化剤を配合すると有効であることが記載されている。

【0004】

【特許文献1】

特開昭60-155111号公報

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、上記特許文献1に記載のような外用経皮製剤であっても、頻度は極稀ではあるが光線過敏症を発現する可能性があり、光線過敏症をより確実に防止しつつ消炎鎮痛作用を奏することができる外用経皮製剤の開発が望まれていた。

【0006】

本発明は、上記従来技術の有する課題に鑑みてなされたものであり、光線過敏症を発症する可能性のある薬効成分として非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有する外用経皮製剤において、光線過敏症をより確実に防止することを目的とするものである。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意検討を行った結果、光線過敏症を発症する可能性のある薬効成分として非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有する外用経皮製剤において、没食子酸アルキルエステルと、分岐鎖状低級アルキル基を有す

るフェノール性ラジカルスカベンジャーとを組み合わせると、それらの相乗作用によって光線過敏症の発現が顕著に防止されることを見出し、本発明に到達した。

【0008】

すなわち、本発明は、非ステロイド系消炎鎮痛剤と、没食子酸アルキルエステルと、分岐鎖状低級アルキル基を有するフェノール性ラジカルスカベンジャーとを含有することを特徴とする外用経皮製剤である。

【0009】

なお、本発明の外用経皮製剤において光線過敏症の発現が顕著に防止される理由は必ずしも定かではないが、本発明者らは以下のように推察する。すなわち、一般に光線過敏症は、太陽光紫外線により毒性を有する光分解物か、何らかの生体内物質と相互作用をするフリーラジカルのような中間体によるものと考えられる。そこで本発明者らは、ケトプロフェンを含む製剤の光線過敏症の原因について研究を行った結果、このような非ステロイド系消炎鎮痛剤が光照射により光分解して生じるフリーラジカルが光線過敏症の原因となる可能性が高く、前記特許文献1に記載のような従来の外用経皮製剤では若干の非ステロイド系消炎鎮痛剤の光分解によって生じたフリーラジカルに起因する光線過敏症が十分に抑制されないことを見出した。そして、本発明者らは、このようなフリーラジカルに起因する光線過敏症を十分に抑制すべく鋭意研究を重ねた結果、非ステロイド系消炎鎮痛剤を含む外用経皮製剤において没食子酸アルキルエステルと分岐鎖状低級アルキル基を有するフェノール性ラジカルスカベンジャーとを組み合わせると、光毒性低減効果が相乗的に増強され、光線過敏症の発現が顕著に防止されることを見出すに至った。なお、フェノール性ラジカルスカベンジャーでも分岐鎖状低級アルキル基を有さないノニル酸ワニルアミドを用いた場合はこのような相乗効果は奏されないことから、本発明においては没食子酸アルキルエステルのフェニル基の π 電子とフェノール性ラジカルスカベンジャーの分岐鎖状低級アルキル基との間の分子間CH/ π 相互作用により光毒性低減効果が増強されたと本発明者らは推察している。また、分岐鎖状低級アルキル基を有するフェノール性ラジカルスカベンジャー同士（BHAとBHT）を組み合わせるとこ

のような相乗効果は奏されないことから、分岐鎖状低級アルキル基による立体障害が分子間CH/ π 相互作用に影響すると考えられる。

【0010】

以上説明したように、本発明の外用経皮製剤における光毒性低減効果は、没食子酸アルキルエステルと分岐鎖状低級アルキル基を有するフェノール性ラジカルスカベンジャーとの組み合わせにより奏される特異的な相乗作用であり、この相乗作用は皮膚のような非水的な環境でより効果的に奏される。したがって、これらの成分と非ステロイド系消炎鎮痛剤とを含有する外用経皮製剤は、接触皮膚炎・光線過敏症等の皮膚疾患の発現を十分に防止しつつ消炎鎮痛作用を奏することができるものであり、安全性が極めて高い医薬品としての応用が期待されるものである。

【0011】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の外用経皮製剤の好適な実施形態について詳細に説明する。

【0012】

本発明の外用経皮製剤は、非ステロイド系消炎鎮痛剤と、没食子酸アルキルエステルと、分岐鎖状低級アルキル基を有するフェノール性ラジカルスカベンジャーとを必須成分として含有することを特徴とするものである。

【0013】

本発明の外用経皮製剤に用いられる没食子酸アルキルエステルとしては、没食子酸メチル、没食子酸エチル、没食子酸プロピル、没食子酸ブチル等の没食子酸と低級アルコールとのエステルが挙げられ、中でも没食子酸プロピルが好ましい。このような没食子酸アルキルエステルは、1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

【0014】

本発明の外用経皮製剤における上記没食子酸アルキルエステルの配合量は特に制限されないが、製剤全量を基準として0.001～0.2重量%であることが好ましい。没食子酸アルキルエステルの配合量が前記下限未満では光毒性の低減効果が十分に発揮されなくなる傾向にあり、他方、前記上限を超えるとそれ自身

が光には依存しない感作作用を発現する可能性が危惧される。

【0015】

本発明の外用経皮製剤に用いられるラジカルスカベンジャーとしては、*tert*-ブチル基、イソプロピル基、*tert*-ペンチル基、ネオペンチル基、イソヘキシル基等の炭素数3～6の分岐鎖状低級アルキル基を有するフェノール誘導体であるラジカルスカベンジャー（遊離基捕獲剤）が挙げられ、中でも *tert*-ブチルヒドロキシアニソール（2-*tert*-ブチル-4-オキシアニソール、BHA）、ジ-*tert*-ブチルヒドロキシトルエン（2, 6-ジ-*tert*-ブチル-p-クレゾール、BHT）、チモール（6-イソプロピル-m-クレゾール）が好ましい。このようなラジカルスカベンジャーは、1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせて用いてもよい。

【0016】

本発明の外用経皮製剤における上記フェノール性ラジカルスカベンジャーの配合量は特に制限されないが、製剤全量を基準として0.01～10重量%であることが好ましい。フェノール性ラジカルスカベンジャーの配合量が前記下限未満では光毒性の低減効果が十分に発揮されなくなる傾向にあり、他方、前記上限を超えると皮膚炎や過敏症を引き起こす恐れが出てくる傾向にある。

【0017】

本発明は、前述の通り、薬効成分として非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有する外用経皮製剤において光線過敏症をより確実に防止するものである。このような非ステロイド系消炎鎮痛剤としては、光線過敏症を発現する可能性があるものであれば特に制限されず、例えば、ケトプロフェン、チアプロフェン酸、スプロフェン、トルメチン、ロキソプロフェン、ザルトプロフェン、カルプロフェン、ベノキサプロフェン、プラノプロフェン、フルルビプロフェン、フェルビナク、インドメタシン、メフェナム酸、ナブメトン、ピロキシカム、アンピロキシカム、ロルノキシカム、メロキシカム、モフェゾラク、ベンジダミン、ナプロキセン、ジクロフェナク、イブプロフェン、ジフルニサル、アザプロパゾン、塩酸チアラミド、サリチル酸、サリチル酸メチル、エトドラク、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブおよびパレコキシブが挙げられ、中でも構造中にベンゾ

フェノン類似骨格を有するケトプロフェン、チアプロフェン酸、スプロフェン、トルメチンが好ましく、ベンゾフェノン骨格を有するケトプロフェンが特に好ましい。このような非ステロイド系消炎鎮痛剤は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせて用いてもよい。

【0018】

本発明の外用経皮製剤における上記非ステロイド系消炎鎮痛剤の配合量は特に制限されないが、製剤全量を基準として0.1～10重量%であることが好ましい。非ステロイド系消炎鎮痛剤の配合量が前記下限未満では消炎鎮痛効果が十分に発揮されなくなる傾向にある。

【0019】

本発明の外用経皮製剤においては、上述の必須成分（前記本発明にかかる非ステロイド系消炎鎮痛剤、没食子酸アルキルエステル及びフェノール性ラジカルスカベンジャー）に加えて、その製剤の剤型に応じて各製剤の基剤が含有されていることが好ましい。本発明の外用経皮製剤の剤型としては、湿布剤またはプラスター剤といった貼付剤、ゲル剤、クリーム剤、軟膏剤、リニメント剤等が挙げられ、以下に本発明の外用経皮製剤の各剤型に応じた基剤並びに処方例について説明する。

【0020】

先ず、湿布剤について説明する。本発明の湿布剤に用いられる湿布基剤は特に制限されず、通常使用されているものの中より選択される。このような湿布基剤に含有される成分としては、例えば、増粘剤（ポリアクリル酸ソーダ、ポリアクリル酸、ポバール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキサイド、ポリビニルメタクリレート等の合成水溶性高分子、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン等の天然物、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸アンモニウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム等）、湿潤剤（尿素、グリセリン、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ソルビトール等）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タルク、チタン、ベンナイト、エポキシ樹脂類、有機酸（クエン酸、酒石酸、マレイン酸、無水マレイン酸、コハク酸等）、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム等）、水

、溶解補助剤（炭酸プロピレン、クロタミトン、ジイソプロピルアジペート等）、粘着付与剤（ロジン、エステルガム、ポリブテン、ポリアクリル酸エステル等）、かぶれ防止剤（塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、グリチルリチン酸、デキサメタゾン、ベタメタゾン、フルオシノロンアセトニド等）、その他の添加物（サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、1-メントール、カンフル、ノニル酸ワニリルアミド、トウガラシエキス、ハッカ油、エイゾン^R等）等が挙げられ、これらの中から選択される諸成分を混合してなる湿布基剤に前述の必須成分を配合することにより本発明の湿布剤を得ることができる。

【0021】

次に、湿布剤の好適な一製造例（処方例）を示す。すなわち、先ず、前記非ステロイド系消炎鎮痛剤 0.1～10 重量部、前記没食子酸アルキルエステル 0.001～0.2 重量部及び前記フェノール性ラジカルスカベンジャー 0.01～10 重量部を溶解補助剤 0.5～8 重量部に混合溶解し、均一な混合物 A を得る。一方、増粘剤 5～20 重量部（好ましくは 10～15 重量部）を湿潤剤 5～40 重量部及び水 10～80 重量部に混合分散溶解し、更に充填剤 20 重量部以下を加えて均一な練合物 B を得る。次いで、混合物 A を練合物 B に加えて混合し、均一な練合物を得る。得られた練合物を通常の方法で支持体上に展延塗布した後、その上に剥離被覆物を貼付することにより本発明の湿布剤が得られる。なお、支持体としては伸縮性又は非伸縮性の支持体を用いることができる。かかる支持体としては、具体的には、布、不織布、ポリウレタン、ポリエステル、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、アルミニウムシート、又はこれらの複合素材からなるもの等が挙げられる。また、剥離被覆物としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニール、ポリエステル、ポリ塩化ビニリデン、シリコン加工紙からなるもの等が挙げられる。

【0022】

次に、プラスター剤について説明する。本発明のプラスター剤に用いられるプラスター基剤は特に制限されず、通常使用されているものの中より選択される。このようなプラスター基剤に含有される成分としては、例えば、高分子基剤（メ

タアクリル酸エステル類、アクリロニトリル、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル等のビニルモノマーとの共重合物であるアクリル系組成物、シリコーン樹脂、ポリイソプレンゴム、ポリイソブチレンゴム、天然ゴム、アクリルゴム、スチレンーブタジエンースチレンブロック共重合体、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体等）、油脂又は高級脂肪酸（アーモンド油、オリーブ油、ツバキ油、パーシク油、ラッカセイ油、オレイン油、流動パラフィン、ポリブテン等）、粘着付与剤（ロジン、ロジン変性マレイン酸、水添ロジンエステル等）、脂肪酸金属塩（ウンデシレン酸亜鉛、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸カリシウム、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、パルミチン酸亜鉛、ミリスチン酸亜鉛、ミリスチン酸マグネシウム、ラウリン酸ナトリウム、ラウリン酸亜鉛）、かぶれ防止剤、その他の添加物（サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、d l-カンフル、l-メントール、ノニル酸ワニリルアミド、トウガラシチンキ、ハッカ油、クロタミトン、ペパーミントオイル、エイゾン[®]等）等が挙げられ、これらの中から選択される諸成分を混合してなるプラスター基剤に前述の必須成分を配合することにより本発明のプラスター剤を得ることができる。

【0023】

次に、プラスター剤の好適な一製造例（処方例）を示す。すなわち、先ず、ホットメルト法で製造する場合は、先ず、ニーダー、ミキサー等の混合機を用い120～160℃で前記高分子基剤5～40重量部、前記油脂又は高級脂肪酸20～70重量部、前記粘着付与剤10～40重量部及び前記脂肪酸金属塩0.1～1.0重量部を加熱混合し、次いで前記非ステロイド系消炎鎮痛剤0.1～1.0重量部、前記没食子酸アルキルエステル0.001～0.2重量部及び前記フェノール性ラジカルスカベンジャー0.01～1.0重量部を添加混合する。そして、得られた混合物を、直接支持体上に展延するか、あるいは離型処理の施された紙、フィルム等の上に一旦展延した後に所望の支持体を覆った状態として圧着転写させてもよい。他方、溶剤法で製造する場合は、防爆対応のミキサー等の混合機を用いて前記成分をトルエン、ヘキサン、塩化メチレン等の溶媒中で溶解し、得られた溶液を離型処理の施された紙、フィルム等の上に展延し、乾燥機で溶媒を

留去させた後、所望の支持体を覆った状態として圧着転写させる。支持体上の展延塗布上に剥離被覆物を貼付することにより本発明のプラスター剤が得られる。なお、支持体としては伸縮性又は非伸縮性の支持体を用いることができる。かかる支持体としては、具体的には、布、不織布、ポリウレタン、ポリエステル、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、アルミニウムシート、又はこれらの複合素材からなるもの等が挙げられる。また、剥離被覆物としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニール、ポリエステル、ポリ塩化ビニリデン、シリコン加工紙からなるもの等が挙げられる。

【0024】

次に、軟膏剤について説明する。本発明の軟膏剤に用いられる軟膏基剤は特に制限されず、通常使用されているものの中より選択される。このような軟膏基剤に含有される成分としては、例えば、高級脂肪酸又はそれらのエステル類（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、セバシン酸ジエチル、ラウリン酸ヘキシル、イソオクタン酸セチル等）、ロウ類（鯨ロウ、ミツロウ、セレシン等）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコーン油（ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、グリコールメチルポリシロキサン、シリコーングリコールポリマー等）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、水、吸収促進剤（炭酸プロピレン、ジイソプロピルアジペート、クロタミトン、エイゾンR等）、保湿剤（グリセリン、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ソルビトール等）、かぶれ防止剤、その他の添加物（サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、1-メントール、カンフル、ハッカ油等）等が挙げられ、これらの中から選択される諸成分を混合してなる軟膏基剤に前述の必須成分を配合することにより本発明の軟膏剤を得ることができる。

【0025】

次に、軟膏剤の好適な一製造例（処方例）を示す。すなわち、先ず、高級脂肪酸エステル 5～15 重量部、界面活性剤 1～10 重量部に前記非ステロイド系消炎鎮痛剤 0.1～10 重量部、前記没食子酸アルキルエステル 0.001～0.2 重量部及び前記フェノール性ラジカルスカベンジャー 0.01～10 重量部を室温又は加温下に混合し、ロウ類 4～10 重量部、炭化水素 50～90 重量部を加えて加温し、50～100℃に保つ。全成分が透明溶解液となった後ホモミキサーで均一に混和する。その後、得られた混和物を攪拌しながら室温まで下げることにより本発明の軟膏剤が得られる。

【0026】

次に、ゲル剤について説明する。本発明のゲル剤に用いられるゲル基剤は特に制限されず、通常使用されているものの中より選択される。このようなゲル基剤に含有される成分としては、例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロピルアルコール等）、水、ゲル化剤（カルボキシビニル重合体、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸プロピレングリコールエステル等）、中和剤（トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、水酸化ナトリウム等）、界面活性剤（セスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル等）、吸収促進剤（炭酸プロピレン、ジエチルセバケート、ジイソプロピルアジペート、クロタミトン、エイゾン^R、プロピレングリコール等）、かぶれ防止剤、その他の添加物（サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、1-メントール、カンフル、ハッカ油等）等が挙げられ、これらの中から選択される諸成分を混合してなるゲル基剤に前述の必須成分を配合することにより本発明のゲル剤を得ることができる。

【0027】

次に、ゲル剤の好適な一製造例（処方例）を示す。すなわち、先ず、水 55 重量部以下にゲル化剤 0.5～5 重量部を加えて膨潤させて膨潤物 A を得る。一方

、前記非ステロイド系消炎鎮痛剤 0.1～10 重量部、前記没食子酸アルキルエステル 0.001～0.2 重量部及び前記フェノール性ラジカルスカベンジャー 0.01～10 重量部を溶解剤 0.1～10 重量部に溶解もしくは懸濁し、更にこれをグリコール類 40 重量部以下と低級アルコール 60 重量部以下の混合物に溶解して溶解物 B を得る。次いで、溶解物 B を膨潤物 A に加えた後に中和剤を添加して pH 値が 4～7 になるように調整することにより本発明のゲル剤が得られる。

【0028】

次に、クリーム剤について説明する。本発明のクリーム剤に用いられるクリーム基剤は特に制限されず、通常使用されているものの中より選択される。このようなクリーム基剤に含有される成分としては、例えば、高級脂肪酸エステル類（ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、セバシン酸ジエチル、ラウリン酸ヘキシル、イソオクタン酸セチル等）、低級アルコール（エタノール、イソプロパノール等）、炭水化物（流動パラフィン、スクワラン等）、多価アルコール（プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（2-ヘキシルデカノール、セタノール、2-オクチルドデカノール等）、乳化剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル等）、防腐剤（パラオキシ安息香酸エステル等）、吸収促進剤（炭酸プロピレン、ジエチルセバケート、ジイソプロピルアジペート、クロタミトン、エイゾン[®]等）、かぶれ防止剤、その他の添加物（サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、1-メントール、カンフル、ハッカ油等）等が挙げられ、これらの中から選択される諸成分を混合してなるクリーム基剤に前述の必須成分を配合することにより本発明のクリーム剤を得ることができる。また、クリーム剤とゲル剤の中間の性質を有するゲル状クリーム剤とする為には、上記のクリーム剤にゲル化剤（カルボキシビニル重合体、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース等）、及び中和剤（ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン、水酸化ナトリウム等）を加え、pH 値を 4～8（好ましくは 5～6.5）に調整することにより本発明のゲル状クリーム剤を得ることができる。

【0029】

次に、ゲル状クリーム剤の好適な一製造例（処方例）を示す。すなわち、先ず、前記非ステロイド系消炎鎮痛剤 0.1～10 重量部、前記没食子酸アルキルエステル 0.001～0.2 重量部及び前記フェノール性ラジカルスカベンジャー 0.01～10 重量部を高級脂肪酸エステル 25 重量部以下と低級アルコール 40 重量部以下の混合物に溶解し、更に防腐剤 0.5 重量部以下、乳化剤 5 重量部以下を加えて混合物 A を得る。一方、水に濃度が 0.5～5 重量%となるようにゲル化剤を加えて膨潤させて膨潤物 B を得る。次いで、膨潤物 B を混合物 A に加えてホモミキサーで均一に乳化させた後、得られた乳化物に中和剤を添加して pH 値が 4～8 になるように調整することにより本発明のゲル状クリーム剤が得られる。

【0030】

次に、リニメント剤について説明する。本発明のリニメント剤に用いられるリニメント基剤は特に制限されず、通常使用されているものの中より選択される。このようなリニメント基剤としては、例えば、アルコール類（エタノール、プロパノール、イソプロパノール等の 1 価のアルコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール等の多価アルコール等）10～70 重量部、水 55 重量部以下、脂肪酸エステル（アジピン酸、セバチン酸、ミリスチン酸の各種エステル等）60 重量部以下、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテル）10 重量部以下を混合してなるものが挙げられ、このようなリニメント基剤に前記非ステロイド系消炎鎮痛剤 0.1～10 重量部、前記没食子酸アルキルエステル 0.001～0.2 重量部及び前記フェノール性ラジカルスカベンジャー 0.01～10 重量部を配合することにより本発明のリニメント剤を得ることができる。なお、本発明のリニメント剤においては、必要に応じて pH 調整の為の中和剤あるいはメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース等の粘性付与剤、かぶれ防止剤、その他の添加物（サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、1-メントール、カンフル、ハッカ油、トウガラシエキス、ノニル酸ワニルアミド、クロタミトン、エイゾンR、炭酸プロピレン、ジイソプロピルアジペート等）等を配合してもよい。

【0031】

、上記処方例及び製造例は単なる一例であり当然公知のリニメントの製造法で本願発明のリニメント剤は得ることができるものである。又、配合組成においても公知のリニメント剤の薬効成分をケトプロフェンに置換し、それに紫外線吸収剤を配合することにより、簡単に本願発明のリニメント剤を得ることができる。

【0032】

以上、本発明の外用経皮製剤の各剤型に応じた基剤並びに処方例の好適な実施形態について説明したが、剤型並びに処方例はこれらのものに限定されず、各成分の配合順序も特に限定されるものではない。例えば、従来公知の点眼剤の処方、或いは従来公知のエアゾール剤の処方において、薬効成分を前記非ステロイド系消炎鎮痛剤 0.1～10 重量部に置換し、更に前記没食子酸アルキルエステル 0.001～0.2 重量部及び前記フェノール性ラジカルスカベンジャー 0.01～10 重量部を配合することにより、本発明の点眼剤或いはエアゾール剤を得ることができる。

【0033】

また、本発明の外用経皮製剤においては、上記処方に加えて更に抗酸化剤及び／又は紫外線吸収剤が配合されていてもよい。このような抗酸化剤としては、トコフェロール及びこれらのエステル誘導体、アスコルビン酸、アスコルビン酸ステアリン酸エステル、ノルジヒドログアヤレチン酸等が好ましく、紫外線吸収剤としては、p-アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物、イミダゾリン誘導体、ピリミジン誘導体、ジオキサン誘導体等が好ましい。このような抗酸化剤、紫外線吸収剤のそれぞれの配合量は特に制限されないが、製剤全量を基準として 0～10 重量%であることが好ましく、0～5 重量%であることがより好ましい。

【0034】

【実施例】

以下、実施例及び比較例に基づいて本発明を更に具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に何ら限定されるものではない。また、以下の実施例及び比較例

において、特に断らない限り「%」は「重量%」を意味する。

【0035】

実施例 1～3 (vitroによる光毒性試験)

以下の実験を、“Guidelines for basic biological tests of medical materials and devices”, part VII “Hemolysis Test” に準拠して行った。すなわち、先ず、表 1 (実施例 1)、表 2 (実施例 2) 及び表 3 (実施例 3) に示す各試験物質 {tert-ブチルヒドロキシアニソール (BHA)、ジ-tert-ブチルヒドロキシトルエン (BHT)、チモール、没食子酸プロピル (PG)} およびケトプロフェン (KP) をそれぞれ N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) を用いて溶解した後、燐酸緩衝生理食塩水 (PBS) で試験濃度の 2 倍濃度に希釈調製した。これを 24 穴マルチウェルプレートに 1 mL ずつ分取した後、5 mL あたり 40 μ L のヘパリン加ウサギ静脈血 (全血) を添加した PBS 1 mL ずつを加え反応液とした。なお、KP の最終濃度は 50 μ g/mL とした。またコントロールとして、試験物質溶液の代わりに DMF のみを加えたウェルを用意した。

【0036】

次に、反応液を入れたプレートは蓋を外した状態とし、37℃に設定したインキュベータ内で 2 本の紫外線ランプ (FL15BLB, Sankyo Denki) を装着した紫外線照射機 (UVP Lamp Fixture, UVP) を用いて UVA を 7.5 J/cm² 照射した。紫外線照射の際、光源と反応液の間には厚さ 3 mm のガラス板を置き、波長 320 nm 以下の紫外線をカットした。保温時間は、照射時間を含め 60 分間とした。反応終了後遠心し、得られた上清 100 μ L (N=3) を 96 穴アッセイプレートに取り、540 nm の吸光度 (Abs₅₄₀) を測定して溶血の指標とした。このようにして表 1～3 に示す各試験物質の KP による光溶血反応に及ぼす影響を Abs₅₄₀ を用いて評価し、コントロール群に対する溶血阻害率 (%) を算出した。得られた結果を表 1～3 に示す。

【0037】

【表 1】

$\mu\text{g/mL}$		BHA				
		0	0.125	0.25	0.5	1
没食子酸 プロピル	0	0.0	7.9	17.5	69.6	94.3
	0.5	25.5	51.1	74.2	90.7	95.0
	1	66.0	86.4	89.7	93.9	96.9
	2	88.9	90.5	93.1	95.1	98.6

【0038】

【表 2】

$\mu\text{g/mL}$		BHT				
		0	0.125	0.25	0.5	1
没食子酸 プロピル	0	0.0	-3.7	9.6	49.6	88.9
	0.5	3.6	38.1	88.6	91.6	96.1
	1	45.4	86.9	91.2	95.9	98.5
	2	91.2	92.6	96.3	96.8	98.9

【0039】

【表 3】

$\mu\text{g/mL}$		チモール			
		0	0.5	1	2
没食子酸 プロピル	0	0.0	10.8	41.1	70.7
	0.5	2.1	61.4	76.0	91.0
	1	63.8	91.4	91.5	95.8
	2	88.0	95.8	94.7	97.5

表 1～3 に示した結果から明らかな通り、薬効成分としてケトプロフェンを含むする外用経皮製剤において没食子酸アルキルエステルと BHA、BHT 又はチモールとを組み合わせると、それらの相乗作用によって光毒性が顕著に低減されることが確認された。

【0040】

実施例 4～5 及び比較例 1～4 (vivo による光線過敏症試験)

以下の実験を、Gerberick らの方法 (Food Chem. Toxicol., 27, 813-819 (1989)) を参考にして一部改良して行った。すなわち、試験動物として Balb/c マウス (雌性、9～11 週齢) を用い、エタノール (EtOH) にて溶解調製した表 4

～5に示す試験物質 {tert-ブチルヒドロキシアニソール (BHA)、ジ-tert-ブチルヒドロキソトルエン (BHT)、没食子酸プロピル (PG)} 並びに濃度2%のケトプロフェン (KP) の混合溶液 $20\mu\text{l}$ を耳介に塗布した後、UVAを $40\text{J}/\text{cm}^2$ 照射した。

【0041】

そして、UVA照射24時間後の耳厚を測定し、試験開始前の耳厚からの増加分を算出した。このようにして、表4～5に示す各試験物質のKPによる光線過敏症抑制効果を、各試験物質がKPによる耳厚増加分をどの程度抑制できたかという指標、すなわちKP群に対する耳浮腫抑制率(%)で評価した。得られた結果を表4～5に示す。

【0042】

【表4】

	比較例1	比較例2	実施例4
試験物質	1.0%BHT	0.2%PG	1.0%BHT+0.2%PG
耳浮腫抑制率(%)	16%	21%	89%

【0043】

【表5】

	比較例3	比較例4	実施例5
試験物質	0.5%BHA	0.2%PG	0.5%BHA+0.2%PG
耳浮腫抑制率(%)	24%	19%	84%

表4～5に示した結果から明らかな通り、薬効成分としてケトプロフェンを含む外用経皮製剤において没食子酸アルキルエステルとBHA又はBHTとを組み合わせると、それらの相乗作用によって光線過敏症が顕著に抑制されることが確認された。

【0044】

【発明の効果】

以上説明した通り、本発明によれば、光線過敏症を発症する可能性のある薬効成分として非ステロイド系消炎鎮痛剤を含む外用経皮製剤において、光線過敏症をより確実に防止しつつ消炎鎮痛作用を奏することが可能となる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 光線過敏症を発症する可能性のある薬効成分として非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有する外用経皮製剤において、光線過敏症をより確実に防止すること。

【解決手段】 非ステロイド系消炎鎮痛剤と、没食子酸アルキルエステルと、分岐鎖状低級アルキル基を有するフェノール性ラジカルスカベンジャーとを含有することを特徴とする外用経皮製剤。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 1 4 6 6 4 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 1 6 0 5 2 2]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 9 月 1 3 日

[変更理由]

新規登録

住 所

佐賀県鳥栖市田代大官町 4 0 8 番地

氏 名

久光製薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.